

Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы

Е.В. Лубенникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

И.П. Ганьшина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

М.Ш. Манукян¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

И.Е. Тюрин¹, <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>, igortyurin@gmail.com

Е.В. Артамонова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Полярное деление рака молочной железы на HER2-позитивный и HER2-негативный подтипы длительное время оставалось клинически обоснованным. Однако до 60% HER2-негативных опухолей имеют экспрессию рецептора HER2, определяемую при иммуногистохимическом исследовании на 1+ или 2+. В отсутствие амплификации гена такие опухоли относят к HER2-low. Попытки применения классических анти-HER2-агентов не улучшали результатов лечения для этих опухолей. Разработка конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана, нацеленного на рецептор HER2, меняет диагностические подходы и клиническую практику лечения метастатического HER2-low рака молочной железы. Настоящей революцией стали результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04 по изучению трастузумаба дерукстекана у больных метастатическим раком молочной железы с низкой экспрессией HER2. Медиана выживаемости без прогрессирования в когорте пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, составила 9,9 мес. против 5,1 мес. в группе пациентов, получавших стандартную химиотерапию по выбору врача (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,63, $P < 0,001$), медиана общей выживаемости – 23,4 мес. против 16,8 мес. соответственно (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86, $P = 0,003$). Объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом зафиксирован в 52,3% случаев против 16,3% в группе стандартного лечения. Терапия новым препаратом продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и не снижала качество жизни пациентов. В данной публикации мы представляем собственный опыт лечения трастузумабом дерукстеканом пациентки с метастатическим люминальным HER2-low раком молочной железы. Несмотря на агрессивное течение, количество предшествующих линий терапии и массивное поражение печени, применение трастузумаба дерукстекана позволило в течение 2 лет контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни пациентки. Трастузумаб дерукстекан – это новая эффективная опция для лечения HER2-low метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: трастузумаб дерукстекан, конъюгат, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, HER2-low рак молочной железы, низкая экспрессия HER2

Для цитирования: Лубенникова ЕВ, Ганьшина ИП, Манукян МШ, Тюрин ИЕ, Артамонова ЕВ. Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(10):66–73. <https://doi.org/10.21518/ms2024-246>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Expanding the treatment options for HER2-low metastatic breast cancer: Experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer

Elena V. Lubennikova¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Inna P. Ganshina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

Mariam Sh. Manukyan¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

Igor E. Tyurin¹, <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>, igortyurin@gmail.com

Elena V. Artamonova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The polar division of breast cancer into HER2-positive and HER2-negative subtypes has long remained clinically significance. However, up to 60% of HER2-negative tumors have HER2 receptor expression assessed by immunohistochemistry as 1+ or 2+. In the absence of gene amplification, such tumors are classified as HER2-low. Classical anti-HER2 agents have not improved treatment outcomes for these tumors. The development of a new generation antibody-cytostatic conjugate, trastuzumab deruxtecan, targeting the HER2 receptor, is changing diagnostic approaches and clinical practice in the treatment of metastatic HER2-low breast cancer. The results of the phase III DESTINY-Breast04 study of trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic breast cancer with low HER2 expression became a real revolution. The median progression-free survival in the cohort of patients receiving trastuzumab deruxtecan was 9.9 months versus 5.1 months in the group of patients receiving standard chemotherapy at the physician's choice (RR 0.50; 95% CI 0.40–0.63, $P = 0.003$). An objective response during therapy with trastuzumab deruxtecan was recorded in 52.3% of cases versus 16.3% in the standard treatment group. Therapy with the new drug demonstrated a favorable safety profile and did not reduce the quality of life. In this publication, we present our own experience of treating a patient with metastatic luminal HER2-low breast cancer with trastuzumab deruxtecan. Despite the aggressive course, the number of previous lines of therapy and massive liver damage, the use of trastuzumab deruxtecan made it possible to control the disease for 2 years while maintaining a high quality of life for the patient. Trastuzumab deruxtecan is a new effective treatment option for HER2-low metastatic breast cancer.

Keywords: trastuzumab deruxtecan, conjugate, breast cancer, metastatic breast cancer, HER2-low breast cancer, low HER2 expression.

For citation: Lubennikova EV, Ganshina IP, Manukyan MSh, Tyurin IE, Artamonova EV. Expanding the treatment options for HER2-low metastatic breast cancer: Experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-246>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени классификация суррогатных подтипов рака молочной железы (PMЖ) относительно HER2-статуса (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) основывалась на бинарном делении на положительный и отрицательный. Это имеет важное клиническое значение относительно выбора тактики терапии. Таргетная анти-HER2-терапия существенно повлияла на показатели выживаемости больных HER2-положительным PMЖ [1–3] и в настоящее время является основой лечения таких опухолей. Абсолютное же большинство пациентов (до 80–85%) имеют HER2-отрицательные опухоли, но это очень разнородная группа. Полное отсутствие экспрессии рецептора на поверхности клетки (HER2-zero) фиксируется лишь в 6–14% случаев инвазивного PMЖ [4–6]. Около 50% опухолей относятся к HER2-low, т. е. с экспрессией при иммуногистохимическом (ИГХ) тестировании на 1+ и 2+

в отсутствие амплификации гена HER2/neu. До 1/4 всех HER2-отрицательных опухолей имеют ультранизкую (HER2-ultra low) экспрессию рецептора – слабое неполное окрашивание менее 10% клеток инвазивной опухоли [7, 8].

HER2-low статус чаще встречается при гормон-рецептор-положительном PMЖ, чем при гормон-рецептор-отрицательном [9, 10], ассоциируется с более благоприятными морфологическими и ИГХ-характеристиками опухоли, чем HER2-zero [11, 12]. Среди трижды негативных PMЖ HER2-low опухоли чаще ассоциировались с низкой степенью злокачественности (35% против 18%) и чаще имели апокриновую дифференцировку (57% против 36%), чем опухоли с полным отсутствием экспрессии HER2. По данным тестирования PAM50, HER2-low опухоли достоверно реже относятся к базальноподобным, чем HER2-zero [13, 14]. Однако влияние низкой экспрессии HER2 на прогноз болезни четко не определено. Так, по результатам анализа данных национального канцер-регистра США, включившего 1 136 016 пациентов, показатели выживаемости для HER2-low и HER2-zero

опухолей не отличались [15]. Аналогичные данные получены онкологами из Японии, проанализировавшими 2890 случаев РМЖ [10]. Объединенные же данные из 6 азиатских центров продемонстрировали более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) при раннем РМЖ среди пациентов с HER2-low опухолями [14].

Непосредственно при метастатическом РМЖ (мРМЖ) исследование, обобщившее данные более 15 тыс. пациентов, продемонстрировало несколько лучший прогноз для HER2-low РМЖ в сравнении с HER2-zero относительно продолжительности жизни: относительный риск (ОР) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,99, $P = 0,02$ [16]. В то же время в анализе результатов лечения 2705 больных люминальным мРМЖ из 9 клинических исследований, получавших ингибиторы CDK4/6 (циклинзависимые киназы 4/6), риск прогрессии и смерти был выше для пациентов, чьи опухоли имели низкую экспрессию HER2 по сравнению с HER2-zero: ОР 1,22; 95% ДИ 1,10–1,35, $p = 0,010$ [17].

Применение анти-HER2-терапии как при мРМЖ [18–20], так и при раннем HER2-low РМЖ [21–27] не повышало эффективности лечения. Таргетная анти-HER-терапия долгое время оставалась опцией для лечения только HER2-положительного РМЖ. Появление конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана (T-DXd) изменило клиническую практику. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как при гиперэкспрессии рецептора HER2, так и для HER2-low опухолей благодаря уникальному механизму действия, который был подробно описан в более ранней публикации [28].

В исследовании II фазы DAISY trial, куда включались пациенты с любым уровнем экспрессии HER2 на терапию трастузумабом дерукстеканом, частота объективных ответов у предлеченных больных мРМЖ с низкой экспрессией HER2 (HER2-low) составила 37,5%, при опухолях HER2-zero и HER2-ultra low – 30% [29, 30]. Настоящей революцией стали результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04, целью которого было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана у больных HER2-low мРМЖ, ранее получавших эндокринотерапию и 1–2 линии химиотерапии. Пациенты рандомизировались на лечение T-DXd или монокимиотерапию по выбору врача: капецитабином, эрибулином, гемцитабином, паклитакселем или наб-паклитакселем [31]. Допускалось включение в исследование пациентов с любым уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). Абсолютное большинство пациентов имели люминальный подтип опухоли – 88,7%, трижды негативный суррогатный подтип определялся в 11,3%. Пациенты успели получить до 9 линий системной терапии, медиана составила 3.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в когорте пациентов, получавших трастузумаб дерукстеканом, составила 9,9 мес. против 5,1 мес. в группе пациентов, получавших химиотерапию по выбору врача (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,63, $P < 0,001$), медиана ОВ – 23,4 мес. против 16,8 мес. соответственно, достигнув статистически значимых различий (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86, $P = 0,003$). Объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом, несмотря на значимую предлеченность

пациентов, зафиксирован в 52,3%, тогда как стандартная химиотерапия позволила достичь объективного ответа лишь у 16,3% пациентов. Важно отметить: терапия трастузумабом дерукстеканом не снижала эффективности последующих линий терапии. Так, медиана ВБП2, оцениваемая как время от начала лечения в исследовании до прогрессирования на следующей линии терапии, составила 15,4 мес. против 9,7 мес. соответственно [32].

На основании результатов исследования DESTINY-Breast04 в августе 2022 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) одобрило терапию трастузумабом дерукстеканом для больных HER2-low мРМЖ. Иницировано изучение эффективности T-DXd при опухолях с низкой экспрессией HER2 в различных линиях терапии и комбинациях с химио- и эндокринотерапией [33]. Уже получены позитивные результаты исследования TRIO-US B12 TALENT по использованию трастузумаба дерукстекана в неоадьювантной терапии люминального HER2-low РМЖ, где частота объективных ответов достигала 75% на монотерапии и 63% – в комбинации с эндокринотерапией [34]. Продолжаются исследования при опухолях с ультранизкой экспрессией HER2 (слабое неполное окрашивание больше 0, меньше 10% опухолевых клеток)¹.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В марте 2016 г. у женщины 45 лет диагностирован и морфологически верифицирован рак левой молочной железы T4N1M0, люминальный-B HER2-негативный подтип, G2 (информация об уровне экспрессии рецепторов утрачена). Проведено 6 циклов неоадьювантной химиотерапии в режиме «доксорубин + доцетаксел» с положительной динамикой, однако, из имеющихся документов, резектабельность не была достигнута. В связи с этим выполнен курс лучевой терапии на левую молочную железу и зоны лимфооттока в дозе 46 Гр.

В ноябре 2016 г. выполнена радикальная мастэктомия слева. При гистологическом исследовании резидуальная опухоль представлена инвазивным неспецифическим раком с признаками лечебного патоморфоза 2–3 по Miller – Payne [35] с метастазом в 1 лимфатическом узле. ИГХ-исследование: РЭ – 8б, РП – 6б, Ki67 – 10%, HER2 – 2+. При FISH-исследовании амплификации HER2/neu не выявлено. С декабря 2016 по июнь 2018 г. проводилась адьювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы. Из имеющихся документов, на фоне проведенной химиотерапии отмечена стойкая менопауза. Менструации не возобновлялись, уровень эстрадиола в динамике оставался менопаузальным.

В июле 2018 г. в связи с длительными нетипичными болями в грудном отделе позвоночника выполнена компьютерная томография (КТ). При обследовании диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, позвонков Th₄ и Th₁₁, костей таза. На фоне продолжающейся терапии анастрозолом проведен курс лучевой терапии на Th₄, Th₁₁ и кости таза, начата терапия бисфосфонатами, болевой синдром купирован.

¹ Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>.

При контрольном обследовании в октябре 2018 г. выявлены новые метастазы смешанного характера в позвоночнике. С октября 2018 г. проводилась монотерапия фулвестрантом. В сентябре 2019 г. отмечен рост имеющихся костных очагов за счет литического компонента – прогрессирование болезни. Назначена комбинация фулвестранта с ингибитором CDK4/6, на проводимой терапии отмечена положительная динамика, эффект терапии сохранялся в течение 8 мес.

С апреля 2020 г. появилась одышка, интенсивность которой нарастала в динамике. По данным КТ в мае 2020 г. отмечено прогрессирование болезни за счет массивного поражения плевры слева, выраженный левосторонний гидроторакс. В течение месяца потребовалось несколько процедур плевроцентеза. Проведено 3 курса химиотерапии доцетакселом 75 мг/м² каждые 3 нед. По данным контрольного обследования – стабилизация болезни, накопление плеврального выпота значительно замедлилось. Однако уже в октябре 2020 г. после 6 циклов химиотерапии отмечено нарастание одышки. При контрольном обследовании – рост очагов по плевре, метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, литических очагов в костях, появление множественных очагов в печени (рис. 1). Учитывая быстрое прогрессирование на фоне проводимой химиотерапии таксанами, с целью уточнения морфологических и ИГХ-характеристик опухоли в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии

имени Н.Н. Блохина выполнена диагностическая торакоскопия с биопсией пораженной плевры. При гистологическом исследовании: по плевре комплексы мПМЖ, РЭ – 56, РП – 26, HER2 – 2+, Ki67 не определен. FISH-исследование: амплификации HER2/neu не выявлено. Результаты ИГХ-исследования подтверждены референс-лабораторией. Мутации *PIK3CA* на опухолевом материале не выявлено. Мутаций *BRCA1/2* методом NGS не выявлено.

В декабре 2020 г. начата терапия трастузумабом дерукстеканом 5,4 мг/кг каждые 3 нед. На начало терапии состояние пациентки оценивалось как ECOG-2, нарастали симптомы одышки, печеночной недостаточности: повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы 2-й степени, повышение уровня общего билирубина 1-й степени. Уже при первом контрольном обследовании, выполненном в феврале 2021 г., после 2 курсов терапии зафиксирована частичная регрессия (–40%) метастатических очагов, плевральный выпот перестал определяться (рис. 2). Состояние пациентки значительно улучшилось, уровень билирубина пришел в норму, сохранялось незначительное повышение уровня печеночных ферментов. Эффект терапии продолжал нарастать, максимальная регрессия очагов (–75%) отмечена через год терапии – в декабре 2021 г., большая часть очагов в печени перестала определяться (рис. 3). Терапия трастузумабом дерукстеканом продолжалась до января 2023 г., всего проведено 36 циклов. Первые циклы терапии

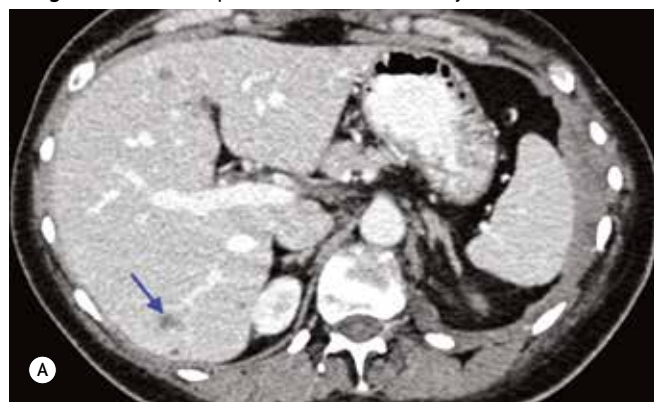
- **Рисунок 1.** Данные компьютерной томографии в октябре 2020 г. до начала терапии трастузумабом дерукстеканом
- **Figure 1.** Computed tomography in October 2020, before the start of trastuzumab deruxtecan therapy.



А – в С₆ правой доли печени два метастатических очага (синие стрелки); В – в плевральной полости жидкость и воздух (после пункции), ателектаз левого легкого (синяя пунктирная стрелка).



- **Рисунок 2.** Данные контрольного обследования после 2 циклов терапии трастузумабом дерукстеканом
- **Figure 2.** Follow-up examination after 2 cycles of trastuzumab deruxtecan therapy



А – значительное уменьшение размеров очагов в печени (синяя стрелка); В – уменьшение жидкости в левой плевральной полости, сохранение ателектаза (синяя пунктирная стрелка).



сопровождались умеренной тошнотой, с 3-го цикла проводилась регулярная премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг и ондансетроном 16 мг перед каждым введением, что позволило значительно снизить интенсивность тошноты. Через 6 мес. терапии пациентка перестала ощущать тошноту. Отмечалась частичная алопеция 1-й степени. Других значимых нежелательных явлений за весь период лечения отмечено не было. Из гематологической токсичности отмечалась тромбоцитопения 1-й степени, однако абсолютное число тромбоцитов не опускалось ниже $90 \times 10^9/\text{л}$.

В январе 2023 г. на фоне сохраняющегося достигнутого эффекта по всем имеющимся метастатическим очагам отмечено появление и быстрый рост внутрикожных очагов в области послеоперационного рубца (рис. 4). Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании: метастаз РМЖ. По данным ИГХ-исследования: РЭ – 0б, РП – 0б, HER2 – 3+, Ki67 – 84%. Учитывая, что ранее гиперэкспрессии HER2 не отмечалось, по данным FISH-исследования на материале первичной опухоли и метастазов в плевре амплификации гена HER2/neu не фиксировалось, было принято решение выполнить FISH на материале из внутрикожного очага. Выявлен положительный статус HER2 с кластерной амплификацией гена в 90% опухолевых клеток.

На время проведения диагностических мероприятий пациентке проводилась химиотерапия паклитаксолом $80 \text{ мг}/\text{м}^2$ в еженедельном режиме, на фоне которой

внутрикожные очаги оставались стабильными, однако стал определяться двусторонний гидроторакс. Учитывая изменившийся подтип опухоли, в апреле 2023 г. начата терапия в режиме «доцетаксел $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ + трастузумаб $6 \text{ мг}/\text{кг}$ (нагрузочная доза $8 \text{ мг}/\text{кг}$) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг)» каждые 3 нед. После 3 циклов терапии отмечена регрессия плеврального выпота, частичная регрессия внутрикожных метастазов. Терапия продолжена в прежнем режиме. Четвертый курс терапии осложнился пневмонией, в связи с чем она прерывалась, еще 2 цикла проведены с редукцией дозы доцетаксела до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$, далее продолжена поддерживающая терапия в режиме «трастузумаб + пертузумаб».

В сентябре 2023 г. отмечено появление новых внутрикожных очагов, инфильтративное поражение мягких тканей грудной стенки. Начата терапия в режиме «капецитабин + лапатиниб». Однако в конце октября 2023 г. родственники сообщили о смерти пациентки, аутопсия не проводилась, предположительно пациентка погибла из-за тромбоэмболии легочной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данное клиническое наблюдение, мы понимаем, что столкнулись с агрессивным течением люминального РМЖ у молодой женщины: исходно

- **Рисунок 3.** Данные контрольного обследования в декабре 2021 г. после 1 года терапии трастузумабом дерукстеканом
- **Figure 3.** Follow-up examination in December 2021 after 1 year of therapy with trastuzumab deruxtecan



А – отсутствие видимых очагов в печени; В – уменьшение жидкости в левой плевральной полости, сохранение ателектаза (синяя пунктирная стрелка).

- **Рисунок 4.** Данные контрольного обследования в январе 2023 г., прогрессирование болезни
- **Figure 4.** Follow-up examination in January 2023, disease progression



А – очаги в печени не определяются; В – появление жидкости в правой плевральной полости (оранжевая изогнутая пунктирная стрелка), подкожных очагов в грудной стенке (оранжевая сплошная изогнутая стрелка), сохранение жидкости в левой плевральной полости и ателектаза (синяя пунктирная стрелка).

местно-распространенный процесс с неудовлетворительным ответом на проведенную неоадьювантную терапию с ранним прогрессированием на фоне адьювантной эндокринотерапии. При первом прогрессировании болезни имелись лишь костные метастазы, обычно ассоциирующиеся с благоприятным прогнозом и длительным ответом на терапию. Длительность 1-й линии терапии составила 19 мес., что соответствует данным клинических исследований с ингибиторами CDK4/6 [36–38], несмотря на то что терапия ингибитором CDK4/6 была инициирована при признаках прогрессирования по имеющимся очагам в костях, без смены эндокринологического агента. Однако далее отмечено прогрессирование с клинически значимым поражением плевры, требовавшее регулярных плевроцентезов. Ответ на 1-ю линию химиотерапии таксанами оказался выраженным, но не длительным: уже через 6 мес. отмечено не только бурное прогрессирование по имеющимся проявлениям болезни, но и появление множественных метастатических очагов в печени.

Метастатическое поражение печени определяет неблагоприятный прогноз, снижая показатели ВБП и ОВ. Согласно крупнейшему канцер-регистру по надзору, эпидемиологии и результатам лечения SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Национального института рака США (National Cancer Institute – NCI), медиана ОВ у пациентов с метастазами в печени составляет 20 мес., для пациентов с диагностированным поражением печени при втором и последующих эпизодах прогрессирования – лишь 17,4 мес.² По данным гистологического исследования биоптата пораженной плевры, у пациентки сохранился люминальный вариант РМЖ с низкой экспрессией HER2 (2+ по данным ИГХ, отсутствие амплификации HER2/neu при FISH). На тот момент у пациентки была возможность получить инновационное лечение трастузумабом дерукстеканом. В течение 2 лет пациентка получала терапию с выраженным ответом, отмечена регрессия симптомов болезни уже после 2 введений препарата, объективный ответ нарастал, и в течение года регресс размеров метастатических очагов достиг 75%, часть очагов в печени перестала определяться. За время лечения не отмечено значимых нежелательных явлений, редукции доз не потребовалось.

Отдельного внимания заслуживает факт дискордантности опухоли по рецепторному статусу. В представленном случае первичная опухоль и метастаз по плевре имели позитивную экспрессию по РЭ и низкую – HER2. Внутрикочные очаги, появившиеся при последнем прогрессировании болезни, полностью сменили фенотип, утратив экспрессию рецепторов половых гормонов, демонстрируя гиперэкспрессию HER2 на 3+ при ИГХ-исследовании, подтвержденную кластерной амплификацией гена при FISH-исследовании.

Все больше научных работ посвящено изменению статусу HER2 в процессе течения заболевания. В 2016 г. опубликованы результаты метаанализа, объединившего 47 исследований, в которых оценен рецепторный статус 3384 пар гистологического материала из первичной

опухоли и метастатического очага пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ. Полная конверсия статуса с HER2-положительного на HER2-отрицательный отмечена в 7,5%, с HER2-отрицательного на HER2-положительный – в 6,9% случаев [39]. Более современные публикации оценивают любую конверсию статуса HER2, уделяя особое внимание группам HER2-low и HER2-ultra low, учитывая открывающиеся возможности терапии данных подтипов опухолей. В опубликованных данных Алабамского университета [40] конверсия статуса с HER2-low на HER2-положительный между первичной опухолью и метастазом отмечена в 20,5% случаев, в 3,3% случаев зарегистрирована смена статуса с HER2-zero на HER2-положительный. По данным коллег из Германии, оценившим 148 пар образцов опухолей, общая дискордантность по статусу HER2 составила 49,6%, исследователям также удалось установить связь между локализацией метастатических очагов и частотой дискордантности по статусу HER2. По их данным, очаги в легких и по плевре полностью совпадали по статусу HER2 с первичной опухолью, в то время как очаги в костях, мягких тканях и центральной нервной системе чаще всего меняли статус HER2 [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полярное деление РМЖ на HER2-позитивный и HER2-негативный подтипы длительное время оставалось клинически обоснованным, определяя прогноз и тактику лечения. Низкая экспрессия рецептора HER2 на опухолевых клетках определяется практически у 60% больных РМЖ, однако попытки применения классических анти-HER-агентов для данной когорты не улучшало результатов терапии. Разработка конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана, нацеленного на рецептор HER2, меняет диагностические подходы и клиническую практику лечения мРМЖ. Результаты исследования DESTINY-Breast04 демонстрируют высокую эффективность трастузумаба дерукстекана при HER2-low РМЖ вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов. Благодаря значимому улучшению показателей выживаемости и высокой частоте достижения объективного ответа трастузумаб дерукстеканом становится новой опцией терапии для больных мРМЖ с низкой экспрессией HER2.

В данной публикации представлен успешный опыт терапии трастузумабом дерукстеканом молодой женщины с люминальным HER2-low мРМЖ. Несмотря на агрессивное течение, количество предшествующих линий терапии и распространенность болезни, включая значимое поражение печени, применение трастузумаба дерукстекана позволило в течение 2 лет контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни пациентки. Представленные данные наглядно демонстрируют важность проведения повторных биопсий метастатических очагов для определения актуального фенотипа опухоли и коррекции лечения с учетом конверсии рецепторного статуса.



Поступила / Received 08.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 29.05.2024

² SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2016. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html.

Список литературы / References

- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109–119. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113216>.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
- Nicolò E, Zagami P, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol*. 2020;32(5):494–502. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000656>.
- Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(2):313–325. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07079-8>.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPI Breast Cancer*. 2021;7(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
- Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
- Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(2):313–325. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07079-8>.
- Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12795. <https://doi.org/10.3390/ijms241612795>.
- Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer*. 2022;29(2):234–241. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-5>.
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vinciguilla J et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(8):1177–1183. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2286>.
- Xu H, Han Y, Wu Y, Wang Y, Li Q, Zhang P et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Front Oncol*. 2022;12:906011. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906011>.
- Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01519-x>.
- Jacot W, Maran-Gonzalez A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guio S et al. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):6059. <https://doi.org/10.3390/cancers13236059>.
- Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, Lim AH, Park S, Park YH et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02284-6>.
- Peiffer DS, Zhao F, Chen N, Hahn OM, Nanda R, Olopade OI et al. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncol*. 2023;9(4):500–510. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7476>.
- De Calbiac O, Lusque A, Mailliez A, Bachelot T, Uwer L, Mouret-Reynier MA et al. Comparison of Management and Outcomes in ERBB2-Low vs ERBB2-Zero Metastatic Breast Cancer in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2231170. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31170>.
- Güven DC, Sahin TK. The association between HER2-low status and survival in patients with metastatic breast cancer treated with Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;204(3):443–452. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07226-1>.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):719–726. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.719>.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(3):240–246. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.026>.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744–3752. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>.
- Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1409–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0801440>.
- Perez EA, Reinholz MM, Hillman DW, Tenner KS, Schroeder MJ, Davidson NE et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4307–4315. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2154>.
- Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*. 2006;94(2):259–267. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602930>.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4):443–446. <https://doi.org/10.1038/74704>.
- Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):444–453. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455>.
- Лубенникова ЕВ, Артамонова ЕВ. Трастузумаб деруктекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2023;(11):26–33. <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.
- Lubennikova EV, Artamonova EV. Trastuzumab deruxetecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(11):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.
- Mosele MF, Lusque A, Dieras V, Deluche E, Ducoulombier A, Pistilli B et al. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxetecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 3):S123. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.277>.
- Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY et al. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxetecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res*. 2022;82(Suppl. 4):PD8-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02>.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxetecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
- Modi S, Jacot W, Iwata H, Park YH, Vidal Losada MJ, Li W et al. 3760 Trastuzumab deruxetecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl. 2):S334–S335. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.553>.
- Andre F, Hamilton EP, Loi S, Im SA, Sohn J, Tseng LM et al. Dose-finding and -expansion studies of trastuzumab deruxetecan in combination with other anti-cancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic HER2+ (DESTINY-Breast07 [DB-07]) and HER2-low (DESTINY-Breast08 [DB-08]) breast cancer (BC). *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):3025. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3025.
- Hurvitz SA, Wang LS, Chan D, Phan V, Lomis T, McAndrew NP et al. TRIO-US B-12 TALENT: Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxetecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):TPS623. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS623.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320–327. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
- Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(16):1183–1202. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz121>.
- Rugo HS, Cristofanilli M, Loibl S, Harbeck N, DeMichele A, Iwata H et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Analyses From PALOMA-3. *Oncologist*. 2021;26(8):e1339–e1346. <https://doi.org/10.1002/onco.13833>.
- Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzeo S, Hutton B, Haggag F et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(3):427–437. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9631-3>.
- Anderson S, Bartow BB, Siegal GP, Huang X, Wei S. The dynamics of HER2-low expression during breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;201(3):437–446. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07020-z>.
- Almstedt K, Krauthausen L, Kappenberg F, Wagner DC, Heimes AS, Battista MJ et al. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1413. <https://doi.org/10.3390/cancers15051413>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, Е.В. Артамонова**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**
 Написание текста – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян**
 Сбор и обработка материала – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян, И.Е. Тюрин**
 Обзор литературы – **Е.В. Лубенникова, М.Ш. Манукян**
 Анализ материала – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян**
 Редактирование – **И.П. Ганьшина, Е.В. Артамонова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Артамонова, И.П. Ганьшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Elena V. Artamonova**
 Study concept and design – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**
 Text development – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan**
 Collection and processing of material – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan, Igor E. Tyurin**
 Literature review – **Elena V. Lubennikova, Mariam Sh. Manukyan**
 Material analysis – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan**
 Editing – **Inna P. Ganshina, Elena V. Artamonova**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Artamonova, Inna P. Ganshina**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; lubennikova@yandex.ru

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ganshinainna77@mail.ru

Манукян Марьям Шираковна, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; manukyanmariam6@gmail.com

Тюрин Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; igortyurin@gmail.com

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru

Mariam Sh. Manukyan, Oncologist of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; manukyanmariam6@gmail.com

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; igortyurin@gmail.com

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a day hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; artamonovae@mail.ru